

MONOGRAPHIE

Pr LONITEN^{MD}

(comprimés de minoxidil, USP)

2,5 mg et 10 mg

ANTIHYPERTENSEUR

M.D. de Pharmacia & Upjohn Company LLC
Pfizer Canada inc., licencié
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec) H9J 2M5

Date de révision :
14 novembre 2013

© Pfizer Canada inc. 2013

N° de contrôle : 167423

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATION ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	8
DRUG INTERACTIONS	9
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION	10
SURDOSAGE.....	12
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	12
STABILITÉ ET CONSERVATION	14
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	14
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	16
RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES.....	16
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	17
TOXICOLOGIE	18
BIBLIOGRAPHIE.....	23
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	24

Pr LONITEN^{MD}

(minoxidil)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés dosés à 2,5 mg et à 10 mg	Dioxyde de silicium, amidon de maïs, lactose, stéarate de magnésium et cellulose microcristalline

INDICATION ET USAGE CLINIQUE

À cause du risque de manifestations indésirables graves, LONITEN (minoxidil) est uniquement indiqué pour :

- le traitement de l'hypertension symptomatique grave ou associée à une lésion des organes cibles et ne pouvant être maîtrisée par des doses thérapeutiques maximales d'un diurétique et de 2 autres antihypertenseurs.

L'emploi de ce médicament n'est pas recommandé actuellement contre l'hypertension moins grave, car le rapport risques-bienfaits n'a pas été établi dans un tel contexte.

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit ou du contenant. Voir **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** pour connaître la liste complète des ingrédients.
- Phéochromocytome, car il y a risque d'une stimulation réflexe de la sécrétion de catécholamines à partir de la tumeur.
- Hypertension pulmonaire associée à une sténose mitrale.
- Insuffisance hépatique grave.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

L'emploi de LONITEN n'est pas recommandé chez les femmes enceintes ni chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de méthode contraceptive efficace. Une hypertrichose chez le nouveau-né a été rapportée à la suite d'une exposition au minoxidil durant la grossesse.

Généralités

Rétention hydrosodée :

Insuffisance cardiaque – L'administration concomitante d'un diurétique adéquat est nécessaire. Pour prévenir la rétention aqueuse et le risque d'insuffisance cardiaque, il faut habituellement associer LONITEN (minoxidil) à un diurétique, et presque toujours à un diurétique de l'anse. Une hémodilution peut se produire et entraîner une diminution temporaire (durant les 28 premières semaines de traitement) de l'hématocrite, de l'hémoglobine et des érythrocytes (baisse initiale d'environ 7 %, puis retour aux valeurs observées avant le traitement). Il faut surveiller de près l'équilibre hydroélectrolytique et le poids du patient.

Lors de l'utilisation concomitante d'un diurétique pour prévenir ou traiter la rétention aqueuse, on doit porter une attention particulière à l'adaptation de la dose du diurétique pour assurer une efficacité et une innocuité maximales (*voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Réglages posologiques en fonction du traitement d'association*).

Un traitement par LONITEN seul peut causer, en quelques jours, une rétention de plusieurs centaines de milliéquivalents de sodium et d'un volume correspondant d'eau, avec, pour conséquence, une augmentation du volume de liquide plasmatique et interstitiel ainsi qu'un œdème local et un œdème généralisé. L'administration d'un diurétique seul ou en association avec un régime hyposodé réduit généralement au minimum la rétention aqueuse. Un œdème réversible s'est tout de même développé chez environ 10 % des patients non dialysés ainsi traités. L'efficacité du diurétique était surtout limitée par la présence d'une insuffisance rénale d'origine morbide. Les patients atteints d'insuffisance cardiaque préexistante ont parfois vu leur état se détériorer à cause de la rétention aqueuse même si, grâce à la baisse de la tension artérielle (diminution de la postcharge), ils ont été 2 fois plus nombreux à connaître une amélioration plutôt qu'une aggravation de leur état. Il est rarement nécessaire de mettre fin au traitement par LONITEN pour cause de rétention aqueuse réfractaire.

On peut essayer de remédier à la rétention sodique réfractaire, pourvu que le patient soit étroitement surveillé, en interrompant le traitement par LONITEN pendant 1 jour ou 2 et en le reprenant ensuite en association avec un diurétique puissant.

Manifestations cardiovasculaires

Tachycardie : LONITEN accélère le rythme cardiaque. On peut contrer cet effet, en totalité ou en partie, par l'administration concomitante d'un bêtabloquant ou d'un autre sympatholytique dont il faut établir l'efficacité sur 24 heures. On peut aussi constater, lors du traitement par LONITEN, une aggravation ou l'apparition d'une angine de poitrine à la suite vraisemblablement du besoin accru d'oxygène qui accompagne l'accélération du rythme cardiaque et l'augmentation du débit cardiaque. On peut généralement la prévenir par un blocage sympathique. Un traitement concomitant est habituellement nécessaire pour prévenir la tachycardie.

Lors de l'utilisation concomitante d'un sympatholytique pour prévenir la tachycardie, il faut porter une attention particulière à l'adaptation de la dose du bêtabloquant ou de tout autre sympatholytique afin d'obtenir une efficacité et une innocuité maximales (*voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Réglages posologiques en fonction du traitement d'association*).

Infarctus du myocarde : LONITEN n'a pas été administré à des patients ayant subi un infarctus du myocarde au cours du mois précédent. Il est possible que la réduction de la tension artérielle que l'on obtient avec LONITEN limite davantage l'irrigation sanguine du myocarde, bien que cet effet puisse être compensé par la diminution du besoin d'oxygène consécutive à la réduction de la tension artérielle.

Péricardite, épanchement péricardique et tamponnade : Surveiller l'apparition de tout signe ou symptôme d'épanchement péricardique.

Bien qu'il n'y ait pas de preuve de relation de cause à effet, des cas de péricardite associée au minoxidil ont été enregistrés à plusieurs reprises.

Un épanchement péricardique, parfois avec tamponnade, a été observé chez environ 3 % des patients traités et non dialysés, et particulièrement chez ceux dont la fonction rénale était inadéquate ou compromise. Bien que cet épanchement ait souvent été associé à une maladie du tissu conjonctif, à une urémie, à une insuffisance cardiaque ou à une forte rétention aqueuse, ce n'était pas toujours le cas. Il importe de garder les patients sous étroite surveillance pour déceler tout signe de trouble péricardique, et un examen électrocardiographique s'impose en cas de doute. Il peut s'avérer nécessaire d'appliquer un traitement diurétique plus énergique, d'effectuer une dialyse ou une péricardiocentèse, ou d'avoir recours à la chirurgie. Si l'épanchement persiste, il faut alors songer à cesser le traitement par LONITEN et à recourir à d'autres moyens pour maîtriser l'hypertension et l'état clinique du patient.

Système endocrinien et métabolisme

Altération des cheveux : LONITEN (minoxidil) provoque fréquemment une hypertrichose (*voir EFFETS INDÉSIRABLES*), ce qui est particulièrement gênant pour les femmes et les enfants. Il importe donc de bien en informer les patients avant de commencer le traitement par LONITEN.

Peau

Hypersensibilité : Une hypersensibilité à LONITEN se manifestant sous forme d'éruption cutanée, et dans de rares cas rares, d'éruption bulleuse ou de syndrome de Stevens-Johnson, a été observée.

Populations particulières

Femmes enceintes : L'innocuité de LONITEN chez la femme enceinte n'a pas été établie. Les études menées chez l'animal ont cependant mis en évidence une toxicité pour la reproduction (voir TOXICOLOGIE). Des doses de minoxidil 5 fois plus élevées que celles qui sont recommandées chez l'humain ont donné lieu à une réduction du taux de conception chez les rates et à une plus grande résorption fœtale chez les lapines. Aucun signe d'effet tératogène n'a été observé chez ces deux espèces animales. L'emploi de LONITEN n'est pas recommandé chez les femmes enceintes ni chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de méthode contraceptive efficace. Une hypertrichose chez le nouveau-né a été rapportée à la suite d'une exposition au minoxidil durant la grossesse.

Femmes qui allaitent : Le minoxidil est excrété dans le lait humain, selon ce qui a été rapporté. Par conséquent, on ne peut exclure l'existence d'un risque pour le nourrisson. En règle générale, les femmes traitées par LONITEN ne doivent pas allaiter.

Hypertension : Risques d'abaissement trop rapide de la tension artérielle – Chez les patients présentant une hypertension grave ou maligne, une diminution trop rapide de la tension artérielle, surtout par des agents intraveineux, peut précipiter des accidents vasculaires cérébraux ou un infarctus du myocarde. Même si ces effets indésirables n'ont pu être catégoriquement associés à LONITEN, l'expérience en ce domaine demeure limitée.

Pour les cas d'hypertension maligne, on recommande d'amorcer le traitement par LONITEN à l'hôpital, afin de s'assurer que la tension artérielle s'abaisse au rythme escompté.

Insuffisance rénale : Chez les patients dialysés ou atteints d'insuffisance rénale, il peut être nécessaire de réduire les doses de LONITEN. Exercer une surveillance étroite afin de prévenir l'aggravation de l'insuffisance rénale ou une précipitation de l'insuffisance cardiaque. S'il faut mettre fin au traitement par LONITEN chez un patient qui y répondait bien, cesser l'administration du médicament de façon progressive ou le remplacer par un autre antihypertenseur. De plus, surveiller étroitement la tension artérielle tout au long de la période d'adaptation thérapeutique.

Insuffisance hépatique : LONITEN est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave. En présence d'insuffisance hépatique légère ou modérée, il faut envisager le réglage posologique, donc amorcer le traitement à une dose réduite, laquelle doit être augmentée jusqu'à la plus faible dose efficace sur le plan thérapeutique. (Voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.)

Enfants (< 18 ans) : L'emploi de LONITEN chez l'enfant, et particulièrement chez le nourrisson, est encore limité. Les recommandations de la rubrique **POSOLOGIE ET MODE**

D'ADMINISTRATION ne constituent qu'un guide général; il est donc primordial de régler soigneusement la posologie.

Personnes âgées (> 65 ans) : Les essais cliniques menés avec les comprimés LONITEN n'ont pas porté sur un nombre suffisant de sujets de 65 ans ou plus pour que l'on puisse déterminer s'ils répondaient différemment des sujets plus jeunes. L'expérience clinique ne fait pas état de différences de réponse entre les patients âgés et les plus jeunes. En général, on doit déterminer la dose d'un patient âgé avec prudence et commencer habituellement au bas de l'éventail des doses, vu la fréquence accrue d'un dysfonctionnement hépatique, rénal ou cardiaque, d'une maladie concomitante ou d'un autre traitement médicamenteux.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Rétention hydrosodée : Surveiller de près l'équilibre hydroélectrolytique et le poids corporel (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rétention hydrosodée**).

Épanchement péricardique : Surveiller l'apparition de signe ou symptôme d'épanchement péricardique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Manifestations cardiovasculaires, Péricardite, épanchement péricardique et tamponnade**).

Infarctus du myocarde : LONITEN n'a pas été administré à des patients ayant subi un infarctus du myocarde au cours du mois précédent. Il est possible que la réduction de la tension artérielle que l'on obtient avec LONITEN limite davantage l'irrigation sanguine du myocarde, bien que cet effet puisse être compensé par la diminution du besoin d'oxygène consécutive à la réduction de la tension artérielle (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Manifestations cardiovasculaires, Infarctus du myocarde**).

Insuffisance rénale/dialyse : Chez les patients dialysés ou atteints d'insuffisance rénale, il peut être nécessaire de réduire les doses de LONITEN. Exercer une surveillance étroite afin de prévenir l'aggravation de l'insuffisance rénale ou une précipitation de l'insuffisance cardiaque.

Modifications de l'ECG : Dans environ 60 % des cas, le traitement par LONITEN entraîne, sur l'ECG, un inversement ou une variation de l'amplitude de l'onde T. Il est arrivé, dans de rares cas, qu'une grande amplitude négative de l'onde T ait empiété sur le segment S-T, mais ce dernier n'a pas été autrement affecté. Ces modifications disparaissent généralement au fil du traitement et l'ECG retourne à l'état préthérapeutique à l'arrêt de LONITEN. Aucun symptôme n'a été associé à ces variations.

Épreuves de laboratoire : Les épreuves auxquelles on obtient des résultats anormaux au début du traitement par le minoxidil (analyse d'urine, épreuves de la fonction rénale, ECG, radiographie pulmonaire, échocardiographie, etc.) doivent être répétées durant le traitement afin de déterminer s'il y a une amélioration ou une détérioration des paramètres. En début de traitement, les analyses doivent être réalisées fréquemment, soit à intervalles de 1 à 3 mois, puis une fois que les résultats se sont stabilisés, à intervalles de 6 à 12 mois.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Environ 80 % des patients sous LONITEN (minoxidil) développent une pilosité se caractérisant par un allongement, un épaissement et une pigmentation accrue des poils. Cet effet se manifeste de 3 à 6 semaines après le début du traitement et s'observe dans un premier temps au niveau des tempes, entre les sourcils, sur le front ou sur les côtés du visage, à la hauteur des favoris (région latérale supérieure de la joue); plus tard, il se propage au dos, aux bras, aux jambes et au cuir chevelu. Cette hypertrichose cesse avec l'arrêt du traitement, mais il faut attendre de 1 à 6 mois pour un retour à la normale. On n'a découvert aucune anomalie endocrinienne susceptible d'expliquer cette pilosité excessive, ce qui en fait une hypertrichose sans virilisme.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Effets indésirables fréquents du médicament observés lors des essais cliniques (≥ 1 %)

Troubles généraux : œdème associé ou non à un gain pondéral (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rétention hydrosodée*) – L'administration concomitante d'un diurétique adéquat est nécessaire. Un œdème temporaire est apparu chez 7 % des patients non œdémateux au départ.

Troubles cardiaques : tachycardie (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Manifestations cardiovasculaires, Tachycardie*) – un traitement concomitant est généralement nécessaire pour prévenir la tachycardie; péricardite (≥ 10 %); épanchement péricardique, tamponnade cardiaque; angine de poitrine (fréquence indéterminée).

Troubles gastro-intestinaux : troubles gastro-intestinaux.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : rétention liquidienne.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : hypertrichose, altérations des cheveux (≥ 10 %).

Effets indésirables peu courants du médicament observés au cours des essais cliniques (< 1 %)

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : leucopénie, thrombocytopénie; anémie (fréquence indéterminée).

Troubles cardiovasculaires : épanchement pleural.

Troubles de l'appareil génital et des seins : hypersensibilité des seins.

Atteintes cutanées et sous-cutanées : syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse, éruption cutanée; érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (fréquence indéterminée).

Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques :

anomalie de l'électrocardiogramme (onde T, segment S-T) ($\geq 10\%$) (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoires*);

hémodilution (diminution temporaire de l'hématocrite, de l'hémoglobine et des érythrocytes);
élévation du taux de phosphatases alcalines ($\geq 1\%$);

hausse de la créatininémie, hausse du taux d'azote uréique sanguin (fréquence indéterminée).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Glucuronidation

Le minoxidil subit une biotransformation hépatique surtout par conjugaison avec l'acide glucuronique pour former son principal métabolite, le minoxidil O-glucuronide. Par conséquent, les inhibiteurs puissants de l'UDP-glucuronosyl-transférase (UGT) (p. ex., le probénécide, l'acide valproïque et l'atazanavir) peuvent élever les concentrations plasmatiques du minoxidil. Il est donc conseillé de régler la posologie et de surveiller l'innocuité au début du traitement ou d'éviter l'administration concomitante du minoxidil. (*Voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique et métabolisme*).

Guanéthidine – Bien que LONITEN ne cause pas, en soi, d'hypotension orthostatique, il peut, chez les patients recevant déjà de la guanéthidine, produire de graves effets orthostatiques. Dans la mesure du possible, il faut interrompre le traitement par la guanéthidine bien avant d'amorcer le traitement par LONITEN. Autrement, il convient de mettre en route le traitement par LONITEN à l'hôpital et y garder le patient jusqu'à la disparition des effets orthostatiques graves ou jusqu'à ce que le patient ait appris à éviter les activités qui les provoquent.

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune interaction avec des produits à base d'herbes médicinales n'a été établie.

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

Aucune interaction entre le médicament et des analyses de laboratoire n'a été établie.

Effets du médicament sur le style de vie

Effets sur la capacité de conduire un véhicule et d'utiliser une machine

L'effet de LONITEN sur la capacité de conduire ou de faire fonctionner une machine n'a fait l'objet d'aucune étude. La capacité de conduire ou d'utiliser une machine sera fonction de la réponse du patient, surtout au début du traitement. La prudence est de mise.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Considérations posologiques

S'il faut mettre fin au traitement par LONITEN chez un patient qui y répondait bien, cesser l'administration du médicament de façon progressive ou le remplacer par un autre antihypertenseur. De plus, surveiller étroitement la tension artérielle tout au long de la période d'adaptation thérapeutique.

Dose recommandée et réglage posologique

Patients âgés de plus de 12 ans : La dose initiale recommandée de LONITEN (minoxidil) est de 5 mg par jour, fractionnée en 2 prises. Pour une maîtrise tensionnelle optimale, on peut l'augmenter à 10, à 20, puis à 40 mg par jour, fractionnés en plusieurs prises, à intervalles d'au moins 3 jours. La gamme posologique efficace se situe généralement entre 10 et 40 mg par jour. On peut, dans certains cas, essayer d'augmenter la dose jusqu'à concurrence de 100 mg par jour, mais il faut être conscient du risque d'accroissement de la fréquence et de l'intensité des effets indésirables.

Enfants âgés de moins de 12 ans : La dose initiale recommandée de LONITEN est de 0,2 mg/kg/jour, fractionnée en 2 prises. Elle peut être augmentée par paliers de 0,1 à 0,2 mg/kg/jour, à intervalles d'au moins 3 jours, jusqu'à l'obtention d'une maîtrise tensionnelle optimale. La gamme posologique efficace se situe généralement entre 0,25 et 1 mg/kg/jour. La dose maximale recommandée est de 50 mg/jour.

Schéma posologique : Durant le traitement par LONITEN, les fluctuations quotidiennes de la tension artérielle sont directement proportionnelles à l'amplitude de la réduction de la tension. Une fois la cible tensionnelle atteinte, on peut essayer de passer de 2 à 1 prise par jour chez les patients ayant nécessité une réduction de la tension diastolique de moins de 30 mmHg. Une réduction de la tension diastolique en décubitus de plus de 30 mmHg exige une posologie biquotidienne.

Réglages posologiques : Il faut adapter soigneusement la dose en fonction de la réponse du patient. Normalement, les intervalles entre les réglages posologiques doivent être d'au moins

3 jours, étant donné que le plein effet d'une dose donnée met un minimum de 3 jours à se manifester.

Pour obtenir un effet plus rapide, on peut administrer une dose de 5 mg toutes les 6 heures au patient hospitalisé et faisant l'objet d'une surveillance étroite (*voir* MISES EN GARDE).

Populations particulières :

Insuffisance rénale : Chez les patients dialysés ou atteints d'insuffisance rénale, il peut être nécessaire de réduire les doses de LONITEN. Il faut exercer une surveillance étroite afin de prévenir l'aggravation de l'insuffisance rénale ou une précipitation de l'insuffisance cardiaque.

Insuffisance hépatique légère ou modérée : Il faut envisager le réglage posologique, donc amorcer le traitement à une dose réduite, laquelle doit ensuite être augmentée jusqu'à la plus faible dose efficace sur le plan thérapeutique. *Voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

Réglages posologiques en fonction du traitement d'association :

Inhibiteurs puissants de l'UGT : Il faut envisager l'administration de doses réduites à l'amorce du traitement ou éviter l'administration concomitante du minoxidil (*voir* Interactions médicamenteuses).

Diurétiques : Pour prévenir la rétention aqueuse et le risque d'insuffisance cardiaque, il faut administrer LONITEN en association avec un diurétique de l'anse, lorsque l'équilibre hydrosodé est maintenu par la fonction rénale. Des diurétiques ont été administrés aux doses suivantes lors de la mise en route d'un traitement par LONITEN : hydrochlorothiazide (50 mg, 2 f.p.j.) ou autres diurétiques thiazidiques à doses efficaces équivalentes; chlorthalidone (50 à 100 mg, 1 f.p.j.); furosémide (40 mg, 2 f.p.j.).

Si la rétention hydrosodée entraîne un gain pondéral de plus de 2 kg, remplacer le diurétique par du furosémide. Si le patient prend déjà ce médicament, en augmenter la dose au besoin. Il est rare qu'une rétention aqueuse réfractaire nécessite l'arrêt du traitement par LONITEN. Pourvu que le patient fasse l'objet d'une surveillance médicale stricte, il est possible de corriger la rétention aqueuse réfractaire en interrompant l'administration de LONITEN pendant 1 jour ou 2, pour la reprendre ensuite en association avec un diurétique puissant. Pour maintenir l'équilibre hydrosodé chez les patients dialysés prenant un diurétique, en plus de LONITEN, il peut être nécessaire d'augmenter la dose du diurétique ou d'augmenter la fréquence ou la durée de la dialyse.

Sympatholytiques : Le meilleur choix pour inhiber le système nerveux sympathique est un bêtabloquant équivalant à une dose pour adulte de 80 à 160 mg/jour de propranolol. Des doses plus élevées peuvent s'avérer nécessaires si un traitement préalable par des bêtabloquants entraîne une augmentation du rythme cardiaque de plus de 20 battements par minute, ou si l'administration simultanée de LONITEN et d'un bêtabloquant produit une accélération de plus de 10 battements par minute.

Si les bêtabloquants sont contre-indiqués, utiliser plutôt le méthyldopa à la dose de 250 à 750 mg, 2 f.p.j. Étant donné son délai d'action, il faut en commencer l'administration au moins 24 heures avant le début du traitement par LONITEN. D'après les essais cliniques limités effectués sur la clonidine, celle-ci peut aussi être employée pour prévenir la tachycardie produite par LONITEN; la posologie habituelle est de 0,1 à 0,2 mg, 2 f.p.j.

Les sympatholytiques ne préviennent pas complètement l'accroissement du rythme cardiaque produit par LONITEN, mais permettent généralement d'éviter la tachycardie. Les patients recevant un bêtabloquant avant le début du traitement par LONITEN affichent presque toujours une bradycardie. On peut donc s'attendre que l'ajout de LONITEN fasse augmenter la fréquence cardiaque jusqu'aux alentours de la normale. L'administration initiale simultanée de LONITEN et d'un bêtabloquant (ou autre sympatholytique) modifie généralement peu la fréquence cardiaque à cause de l'action posée qu'exercent ces agents sur le cœur.

SURDOSAGE

Seuls quelques cas de surdosage intentionnel ou accidentel avec LONITEN (minoxidil) ont été rapportés. Une hypotension exagérée survient surtout lors d'un blocage résiduel du système nerveux sympathique (effets similaires à ceux de la guanéthidine lors du blocage alpha-adrénergique) dû au traitement antérieur. Dans ces cas, administrer une solution saline par voie intraveineuse.

Éviter l'emploi de sympathomimétiques comme la norépinéphrine et l'épinéphrine à cause de leur trop grand effet stimulant sur la fonction cardiaque. N'employer la phényléphrine, l'angiotensine II, la vasopressine et la dopamine, qui s'opposent à l'action de LONITEN, que si l'insuffisance de l'irrigation sanguine d'un organe vital ne fait aucun doute.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

LONITEN (minoxidil) est un vasodilatateur périphérique à action directe, efficace par voie orale. Il fait baisser la tension artérielle systolique et diastolique élevée en diminuant la résistance vasculaire périphérique. Il semble que le minoxidil exerce son effet relaxant sur les muscles lisses des vaisseaux résistifs. Le métabolite actif du minoxidil stimule l'activité des canaux potassiques sensibles à l'adénosine triphosphate (K^+ ATP), ce qui entraîne un efflux potassique, une hyperpolarisation et le relâchement des muscles lisses.

Pharmacodynamie

En raison de la vasodilatation périphérique, les réflexes sympathiques régulés par les barorécepteurs augmentent de façon secondaire le rythme cardiaque et la contractilité du myocarde, ce qui a pour effet d'accroître le débit cardiaque. De plus, l'augmentation de l'activité

rénine plasmatique par le biais de la stimulation du système nerveux sympathique donne lieu à une hausse de la concentration de l'angiotensine II ainsi qu'à une augmentation subséquente de la sécrétion d'aldostérone. En conséquence, l'excrétion rénale du sodium est réduite et le volume extracellulaire, accru. Il est possible que l'administration du minoxidil en monothérapie entraîne une hausse de la pression artérielle pulmonaire. Les effets indésirables sont toutefois moins importants lorsque le minoxidil est administré avec le traitement concomitant recommandé (bêtabloquant et diurétique).

Pharmacocinétique

Absorption : Après l'administration par voie orale chez l'humain, au moins 90 % de la dose de minoxidil est absorbée par le tractus gastro-intestinal. La présence de minoxidil dans le plasma peut être détectée dans les 30 minutes suivant son administration. Les concentrations plasmatiques maximales de la substance mère sont atteintes en moins de 1 heure, et chutent rapidement par la suite.

Biodisponibilité : Des études comparatives portant sur la biodisponibilité des comprimés et de solutions orales (contenant 5 mg de minoxidil chacun) chez des patients hypertendus ont montré une bioéquivalence pour ce qui est de l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps (ASC), des concentrations sanguines maximales et du temps écoulé avant leur atteinte (environ 40 minutes), et de l'effet thérapeutique (antihypertenseur). Comparativement à l'administration d'une dose unique de minoxidil, le traitement prolongé par voie orale n'entraîne pas d'accumulation ni de modification de la biodisponibilité.

Distribution : Le minoxidil ne se lie pas aux protéines plasmatiques et il ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique.

Biotransformation : Au moins 90 % de la dose administrée est métabolisée dans le foie, principalement par conjugaison avec l'acide glucuronique, à la position N-oxydée du noyau pyrimidique, mais aussi par conversion en d'autres produits polaires. Le métabolite principal chez l'humain est le minoxidil O-glucuronide. Des métabolites polaires sont également produits. Il faut éviter l'administration concomitante du minoxidil et d'inhibiteurs puissants de l'UDP-glucuronosyl-transférase (UGT) (p. ex., le probénécide, l'acide valproïque et l'atazanavir) qui pourrait entraîner une élévation des concentrations plasmatiques du minoxidil ou régler la posologie et surveiller l'innocuité lorsque l'administration concomitante est envisagée. (*Voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION et Populations particulières et états pathologiques ci-dessous.*)

Élimination : Les métabolites connus exercent un effet médicamenteux beaucoup moins important que le minoxidil même, et sont tous principalement éliminés dans l'urine. Le minoxidil ne se lie pas aux protéines plasmatiques, et sa clairance rénale correspond au taux de filtration glomérulaire. En l'absence d'activité rénale, le minoxidil et ses métabolites peuvent être éliminés par hémodialyse, bien que, dans ce cas, l'effet médicamenteux du minoxidil ne soit pas rapidement inversé.

Le degré et la durée de la diminution de la tension artérielle occasionnée par le minoxidil ne sont pas étroitement liés à la concentration plasmatique de ce dernier. Après l'administration d'une dose orale unique, la tension artérielle commence généralement à diminuer en l'espace de 30 minutes; elle atteint un minimum en 2 à 3 heures et reprend son ascension selon une progression arithmétique linéaire d'environ 30 % par jour. Chez l'humain, la demi-vie plasmatique moyenne est d'environ 4 heures. L'effet du minoxidil dure quelques jours (environ 72 heures). L'administration prolongée de minoxidil produit un effet maximal sur la tension artérielle dans un intervalle inversement proportionnel à la dose.

Populations particulières et états pathologiques

Insuffisance rénale : Un épanchement péricardique, parfois avec tamponnade, a été observé chez environ 3 % des patients traités et non dialysés, et particulièrement chez ceux dont la fonction rénale était inadéquate ou compromise. Il importe de garder les patients sous étroite surveillance pour déceler tout signe de trouble péricardique, et un examen électrocardiographique s'impose en cas de doute. Il peut s'avérer nécessaire d'appliquer un traitement diurétique plus énergique, d'effectuer une dialyse ou une péricardiocentèse, ou d'avoir recours à la chirurgie (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Pour prévenir la rétention aqueuse et le risque d'insuffisance cardiaque, il faut administrer LONITEN en association avec un diurétique de l'anse, lorsque l'équilibre hydrosodé est maintenu par la fonction rénale (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Insuffisance hépatique : La pharmacocinétique du minoxidil n'a pas été étudiée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave. Lors d'une étude de pharmacocinétique menée chez des patients atteints d'une cirrhose légère, huit patients présentant une cirrhose légère attestée par biopsie et huit sujets en bonne santé ont reçu 5 mg de minoxidil. La vitesse d'élimination constante du minoxidil a été ralentie de façon significative, soit d'environ 21 %, et l'ASC a augmenté d'environ 50 % chez les patients souffrant de cirrhose comparativement aux sujets témoins en bonne santé. (*Voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.*) Le minoxidil est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave. En présence d'insuffisance hépatique légère ou modérée, il faut envisager un réglage posologique, donc amorcer le traitement à une dose réduite, laquelle doit ensuite être augmentée jusqu'à la plus faible dose efficace sur le plan thérapeutique. (*Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, POPULATIONS PARTICULIÈRES.*)

STABILITÉ ET CONSERVATION

LONITEN doit être conservé à la température ambiante contrôlée (15 à 30 °C).

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

LONITEN est offert en flacons de 100 comprimés dosés à 2,5 et à 10 mg.
Comprimé LONITEN à 2,5 mg : le comprimé est sécable, de forme ronde et de couleur blanche et porte les inscriptions « U » et « 121 » d'un côté et « 2½ » de l'autre.

Comprimé LONITEN à 10 mg : le comprimé est sécable, de forme ronde et de couleur blanche et porte les inscriptions « U » et « 137 » d'un côté et « 10 » de l'autre.

Ingrédients non médicinaux (deux teneurs) : amidon de maïs, lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et dioxyde de silicium.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

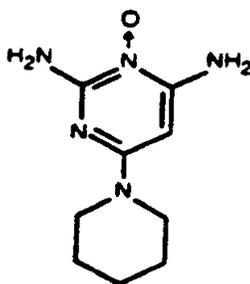
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : minoxidil

Dénomination chimique : 3-oxde de 6-(pipéridin-1-yl)pyrimidine-2,4-diamine

Formule et masse moléculaires : $C_9H_{15}N_5O$
209,25

Formule développée :



Propriétés physiochimiques : Solide cristallin blanc ou blanchâtre, inodore, soluble dans l'eau jusqu'à concurrence d'environ 2 mg/mL. Il est aisément soluble dans le propylèneglycol ou l'éthanol et quasiment insoluble dans l'acétone, le chloroforme et l'acétate d'éthyle. Son point de fusion se situe à 248 °C, son pKa est de 4,6, son log P est de 0,6 (coefficient de répartition octane/eau), et son pH en solution aqueuse est de 7,0 (en raison de sa très faible solubilité dans l'eau).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie non clinique

L'administration orale de minoxidil à des rats, à des chiens, à des singes et à des porcs miniatures a produit une baisse liée à la dose de la tension artérielle moyenne. Le délai d'action était de 2 heures (quelle que soit la voie d'administration), et l'effet s'est maintenu à son quasi maximum pendant plus de 24 heures.

Le minoxidil diminue la résistance des muscles lisses vasculaires à l'écoulement sanguin. Cet effet semble être direct, car il n'a pas été inhibé par les bloqueurs bêta-adrénergiques, cholinergiques ou histaminergiques, ni par la suppression de la sensibilité rachidienne obtenue par rachianesthésie supérieure. Chez le chien, les vaisseaux sont restés sensibles à l'action vasoconstrictrice de la norépinéphrine, de l'angiotensine II et de la vasopressine, ainsi qu'à l'action vasodilatatrice de l'acétylcholine, de l'histamine, du trinitrate de glycéryle et de l'isoprotérénol.

Le minoxidil a augmenté l'apport sanguin, mesuré chez le chien par microsphères radiomarquées, de 8 à 11 fois en ce qui concerne le myocarde et de 60 à 70 % en ce qui concerne la peau, les muscles squelettiques, le pancréas et l'appareil digestif; l'irrigation sanguine des surrénales, des reins, de la rate, du foie et du système nerveux central est demeurée inchangée. La résistance vasculaire a été réduite dans tous les tissus étudiés, sauf le foie.

Chez le chien intact, le minoxidil a augmenté de façon importante le débit et la fréquence cardiaques ainsi que la force contractile du myocarde (dp/dt ventriculaire gauche), en plus d'avoir diminué la résistance périphérique totale. Ces altérations de la fonction cardiaque ne semblent pas être un effet direct.

Le blocage ganglionnaire a augmenté la tonicité des nerfs sympathiques, ce qui s'est manifesté par une augmentation de l'excrétion urinaire de noradrénaline et une plus grande diminution de la tension artérielle, mais l'activité sympathique n'était pas seule responsable de l'augmentation de la fréquence et du débit cardiaques. La stimulation prolongée des nerfs du sinus carotidien ou le blocage ganglionnaire ont plus efficacement prévenu l'hyperactivité cardiaque associée au minoxidil, ce qui suggère que la perte du tonus vagal est fortement responsable des altérations cardiaques.

Le minoxidil a causé une très forte baisse de l'excrétion rénale de sodium et d'eau chez le rat et le chien, mais il n'a produit aucun effet significatif sur l'hémodynamique du rein.

Chez l'animal soumis à un traitement au long cours, après une expansion du total de sodium échangeable d'environ 15 %, l'équilibre hydrosodé s'est rétabli, mais à un plus grand volume de liquide extracellulaire. L'hypersecretion de minéralocorticoïdes, constatée lors du traitement par le minoxidil, n'explique pas cette rétention sodée. En outre, la clairance de sodium augmentait lorsque le minoxidil était administré directement dans l'artère rénale, ce qui veut dire que l'activation directe du transport de réabsorption des électrolytes dans les reins n'explique pas le

phénomène de rétention. L'administration concomitante d'hydrochlorothiazide a diminué la rétention hydrosodée et l'expansion du volume de liquide extracellulaire dues au minoxidil.

Chez le rat, des doses de 1,5 mg/kg ont augmenté la concentration du glucose plasmatique. Sauf à très fortes doses (100 mg/kg), le minoxidil n'a pas altéré l'hyperglycémie provoquée par voie veineuse.

TOXICOLOGIE

Aperçu général :

Durant les études non cliniques menées chez diverses espèces animales, le minoxidil a occasionné différents types de lésions cardiaques, dont les suivantes : péricardite, lésions nécrotiques et hémorragiques du myocarde et des muscles papillaires, et hypertrophie et dilatation cardiaques. Ces changements se produisent uniquement en contexte d'hypotension et de tachycardie graves, et traduisent un stress hémodynamique ou hypoxique plutôt qu'une cytotoxicité directe. L'expérience clinique exhaustive acquise jusqu'à maintenant avec le minoxidil permet de croire que ces lésions cardiaques observées chez l'animal ne se produisent pas chez l'humain.

Toxicologie non clinique

Études de toxicité aiguë

ESPÈCE ANIMALE	VOIE D'ADMINISTRATION	DL₅₀ (mg/kg)
Souris	orale	2457
	intrapéritonéale	1001
	intraveineuse	51
Rat	orale	1321
	intrapéritonéale	759
	intraveineuse	49

Signes de toxicité : Dépression du SNC et congestion pulmonaire aiguë.

La DL₅₀ n'a pas été sensiblement altérée par l'administration concomitante de prednisone et de globuline antithymocytaire, d'hydrochlorothiazide et de propranolol, ou de digoxine et de furosémide.

Études de toxicité au moyen de doses répétées

Études de 3 jours (rat, chien)

Pendant 3 jours, on a administré, à des rats et à des chiens, des doses quotidiennes orales de minoxidil pouvant atteindre 100 et 10 mg/kg, respectivement. On a constaté, chez le rat, une légère augmentation, liée à la dose, du nombre de mitoses des hépatocytes. On a observé, chez le chien beagle, des infiltrations cellulaires dans l'épicarde et le myocarde, une hypertrophie et une hyperplasie des cellules mésothéliales, de petites hémorragies en foyer et des lésions myocardiques de l'oreillette aux doses de 1 et de 10 mg/kg, mais ces phénomènes étaient plus fréquents et plus prononcés à la dose plus élevée. Chez le chien bâtard, il y a eu des hémorragies sous-épiscopiques minimales voire légères dans l'oreillette et (ou) l'auricule droites, ce qui peut être le signe avant-coureur de lésions de l'oreillette droite, comme on l'a constaté dans les études à plus long terme.

Études de 1 mois (singe, chien, porc miniature et rat)

Les différentes espèces ont reçu du minoxidil par voie orale aux doses suivantes : 20 mg/kg/jour pour le singe; 0,5 et 1 mg/kg/jour, puis 20 et 100 mg/kg/jour pour le chien; 20 mg/kg/jour pour le porc miniature; et 300 mg/kg/jour pour le rat. On a observé une hypertrophie cardiaque macroscopique chez le singe (une même dose du métabolite 4-OH du minoxidil n'a pas produit d'effet). Chez le chien, des lésions de l'oreillette et (ou) de l'auricule droites ont été constatées à toutes les doses. Une atrophie et (ou) une dégénérescence locales des cellules myocardiques ont été rapportées à des doses d'à peine 1 mg/kg/jour. La dose de 20 mg/kg ainsi que celle du métabolite 4-OH ont toutes deux causé des lésions dégénératives de l'auricule droite du cœur. Les chiens ayant reçu la forte dose sont tous morts, probablement à cause d'altérations profondes de l'équilibre électrolytique. Chez le porc miniature, la tension artérielle avait baissé, le rythme cardiaque s'était accéléré et le volume total d'eau ainsi que le total de sodium échangeable avaient augmenté; on a également observé une hypertrophie cardiaque. Chez le rat, on a constaté une répression du gain pondéral, une diminution de la consommation de nourriture, une diminution du taux des érythrocytes, une augmentation du poids du foie et du cœur, des signes d'hypertrophie cardiaque et un déséquilibre électrolytique.

Études de 1 an (rat, singe, chien)

Les différentes espèces ont reçu du minoxidil par voie orale aux doses suivantes : 10, 30 et 100 mg/kg/jour pour le rat; 3,5, 7 et 14 mg/kg/jour pour le singe; et 3, 10 et 30 mg/kg/jour pour le chien. Chez le rat, une répression du gain pondéral est survenue à la dose de 100 mg/kg/jour et une augmentation, liée à la dose, du poids du foie, des reins, des surrénales et du cœur a été observée. Chez le singe, une femelle atteinte de glomérulonéphrite chronique ayant reçu la dose la plus élevée est morte d'insuffisance cardiaque; le minoxidil en est sans doute partiellement responsable à cause de la rétention hydrosodée qu'il provoque. Chez le chien, des lésions dégénératives de l'auricule droite du cœur ont été découvertes à toutes les doses; des signes d'un déséquilibre chronique des électrolytes ont été notés chez les chiens exposés à la dose la plus élevée.

Étude de 22 mois (rat)

Administrées par voie orale à des rats, des doses de 3, de 10 et de 30 mg/kg/jour de minoxidil ont causé, chez les animaux ayant reçu la plus forte dose, une augmentation pondérale du cœur. Aucun signe de carcinogénicité n'était apparent.

Mutagénicité

Aucun signe d'activité mutagène du minoxidil n'a été décelé lors des nombreux essais réalisés sur le sujet. On a noté un résultat équivoque lors d'un essai cytogénétique in vitro sur des cellules de hamster chinois soumises à une exposition prolongée, mais les résultats d'un essai similaire sur des lymphocytes humains se sont révélés négatifs.

Cancérogénicité

Durant les études sur le pouvoir cancérogène du minoxidil administré par voie orale menées chez le rat et la souris, aucun effet cancérogène n'a été observé chez le rat, et les tumeurs apparues chez les souris ont été considérées comme des manifestations fortuites. Lors d'une étude sur la cancérogénicité cutanée menée chez la souris, on a conclu que l'incidence accrue des tumeurs hormonodépendantes (adénomes et adénocarcinomes mammaires chez les femelles, à toutes les doses : 8, 25 et 80 mg/kg/jour) était attribuable à l'hyperprolactinémie, et que cette observation ne s'appliquait pas au traitement topique par le minoxidil pour la perte de cheveux chez l'humain. L'administration du minoxidil dans les aliments à des souris pendant une période allant jusqu'à 2 ans a été associée à une fréquence accrue de lymphomes malins chez les femelles, quelle que soit la dose (10, 25 et 63 mg/kg/jour), et de nodules hépatiques chez les mâles (63 mg/kg/jour). L'administration du minoxidil dans les aliments n'a eu aucun effet sur l'incidence de tumeurs hépatiques malignes.

Reproduction et tératologie

Dans le cadre d'une étude de fertilité menée chez des rates et des rats qui ont reçu des doses de minoxidil 1 à 5 fois plus élevées que la dose orale maximale recommandée pour le traitement de l'hypertension chez l'humain (multiples calculés pour un patient de 50 kg), on a constaté une baisse du taux de conception proportionnelle à la dose. Chez le rat traité, la dose sans effet nocif observé (DSENO) sur la fertilité était de 1 mg/kg/jour.

On a administré à des rats mâles des doses orales de 3 ou de 10 mg/kg/jour de minoxidil au cours des 60 jours ayant précédé la reproduction et durant les 14 jours que dure cette dernière. Les femelles ont reçu les mêmes doses orales pendant les 14 jours ayant précédé la reproduction, ainsi qu'au cours de la période de reproduction et tout au long de la gestation. On a constaté une baisse du taux de conception, mais aucune augmentation de la fréquence de résorption fœtale chez les femelles traitées. On a noté une diminution significative du nombre moyen de nouveau-nés vivants, par portée, chez les animaux des 2 groupes de traitement, mais le poids des rats vivants provenant des femelles traitées était beaucoup plus élevé que celui de la progéniture des animaux témoins.

L'administration, par voie orale, de 3 et de 10 mg/kg/jour de minoxidil à des rates (du 6^e au 15^e jour de la gestation) et à des lapines (du 6^e au 18^e jour de la gestation) n'a produit aucun effet tératogène. Il y a eu une plus grande résorption fœtale chez les lapines. Les mêmes doses, administrées aux rates du 15^e jour de la gestation jusqu'au sevrage des petits, après 21 jours, n'ont pas affecté les différents paramètres de la gestation, de la parturition et de la lactation.

Lorsqu'une suspension de minoxidil a été administrée par voie sous-cutanée à des rates gravides aux doses de 0, de 1, de 11 et de 120 mg/kg, aucune altération tératogène n'a été observée chez

les fœtus des rates ayant reçu les doses de 0, de 1 et de 11 mg/kg de minoxidil. Une augmentation de la mortalité fœtale, de la mortinatalité, ainsi que du nombre de malformations externes, d'anomalies et de variations squelettiques a été observée à la dose de 120 mg/kg. Cette dose a également provoqué une diminution du gain pondéral de la mère et de la prise alimentaire, ce qui signifierait que les effets observés sur les fœtus pourraient résulter d'une toxicité maternelle.

Chez le rat, on a observé des effets tératogènes après l'administration de doses supérieures à 80 mg/kg/jour à des femelles gravides. Chez la lapine en gestation, l'administration de doses orales toxiques a donné lieu à une résorption fœtale accrue. Aucun effet tératogène n'a été noté chez le lapin.

Lésions cardiaques

Lésions cardiaques chez l'animal – LONITEN a causé, chez l'animal non primate, différents types de lésions myocardiques, ainsi que d'autres effets cardiaques indésirables, dont les suivants : lésions nécrotiques et hémorragiques du myocarde et des muscles papillaires, et hypertrophie et dilatation cardiaques.

- Lésion auriculaire chez le chien : L'administration de doses orales de 0,5 mg/kg durant une période allant de plusieurs jours à un mois ou plus a causé une lésion hémorragique macroscopique à l'oreillette droite chez le chien. Les cellules myocardiques étaient remplacées par des fibroblastes et des angioblastes prolifératifs; on a noté une phagocytose ainsi qu'un dépôt d'hémosidérine dans les macrophages.
- Lésion des muscles papillaires : Chez le chien, le rat et le porc miniature, un traitement de quelques jours a produit une nécrose des muscles papillaires et, dans certains cas, une nécrose des régions sous-endocardiques du ventricule gauche; le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques en a diminué la fréquence et la gravité.
- Lésions hémorragiques : Des lésions hémorragiques ont été observées dans l'épicarde, l'endocarde et la paroi des petites artères et artérioles coronaires des chiens ayant subi un bref traitement au minoxidil. Des lésions hémorragiques de l'auricule gauche ont été constatées chez le porc miniature.

La poursuite du traitement à plus long terme chez le rat, le chien et le singe a révélé une hypertrophie cardiaque, et, chez le rat seulement, une dilatation cardiaque. Chez le singe, l'hydrochlorothiazide a partiellement inversé l'augmentation pondérale du cœur.

Lésions cardiaques chez l'humain – L'expérience sur le minoxidil aidant, il est devenu apparent que les lésions cardiaques observées chez le chien, le porc miniature et d'autres non primates ne se produisent pas chez les humains. En effet, des 242 autopsies pratiquées sur des patients ayant reçu LONITEN en comprimés, seulement 8 ont révélé une affection cardiaque. Dans chacun de ces cas, les conclusions ont révélé que les lésions cardiaques humaines étaient résolument différentes, tant par les éléments individuels que par l'ensemble des altérations, des lésions auriculaires et ventriculaires observées chez l'animal. Sur 224 autopsies de patients n'ayant jamais reçu de comprimés LONITEN, l'affection cardiaque observée, plus particulièrement à la

hauteur de l'oreillette droite, comprenait tous les éléments pathologiques observés chez les patients traités par LONITEN. On en a conclu que les éléments cardiaques pathologiques découverts chez les patients hypertendus et traités par LONITEN n'étaient pas attribuables à l'administration de ce médicament, mais plutôt aux processus morbides communs aux patients de ces 2 études.

Études sur les interactions médicamenteuses

On n'a observé aucun signe de variation de la toxicité lorsque le minoxidil a été administré de concert avec : (a) de l'hydrochlorothiazide et du propranolol à des rats et des singes pendant un maximum de 1 mois et (b) du furosémide et de la digoxine à des rats pendant 1 mois. L'hydrochlorothiazide, administré chez le singe pendant 1 mois, a partiellement réduit l'augmentation du poids du cœur et du total de sodium échangeable due au minoxidil (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

BIBLIOGRAPHIE

1. Bryan RK, Hoobler SW, Rosenweig J, Weller JM. Effect of Minoxidil on blood pressure and hemodynamics in severe hypertension. *Am J Cardiol* 1977;39:796.
2. Dargie HJ, Dollery CT, Daniel J. Minoxidil in resistant hypertension. *Lancet* 1977;515.
3. Dormois JC, Young JL, Nies A. Minoxidil in severe hypertension: Value when conventional drugs have failed. *Am Heart J* 1976;90:360.
4. Ducharme DW, Freyburger WA, Graham BE, Carlson RG. Pharmacologic properties of minoxidil: a new hypotensive agent. *J Pharmacol Exp Ther* 1973;184:662.
5. Klotman PE, Grim CE, Weinberger MH, Judson WE. The effect of minoxidil on pulmonary and systemic hemodynamics in hypertensive man. *Circulation* 1977;55:294.
6. Mitchell HC, Pettinger WA. Long-term treatment of refractory hypertensive patients with Minoxidil. *JAMA* 1978;239:2131.
7. Mutterperl RE, Diamond FB, Lowenthal DT. Long-term effects of minoxidil in the treatment of malignant hypertension in chronic renal failure. *J Clin Pharmacol* 1976;16(10):498.
8. Nawar T, Nolin L, Plante GE, Caron C, Monthambault P. Long-term treatment of severe hypertension with minoxidil. *CMAJ* 1977;19:1178.
9. O'Mally K, and McNay JL. A method for achieving blood pressure control expeditiously with oral minoxidil. *Clin Pharmacol Ther* 1975;18:39.
10. Pennisi AJ, Singesen BH, Ettenger RB, Hanson V, Fine RN. Minoxidil therapy in children with severe hypertension. *J Pediatr* 1977;90:813.
11. Pettinger WA, Mitchell HC. Minoxidil - an alternative to nephrectomy for refractory hypertension. *N Engl J Med* 1973;289:167.
12. Shen D, O'Mally K, Gibaldi M, McNay JL. Pharmacodynamics of minoxidil as a guide for individualizing dosage regimens in hypertension. *Clin Pharmacol Res* 1975;17:593.
13. Sinaiko AR, Mirkin BL. Management of severe childhood hypertension with minoxidil: A controlled clinical study. *J Pediatr* 1977;91:138.
14. Zins GR. Alterations in renal function during vasodilator therapy. *Recent Advances in renal physiology and pharmacology*. University Park Press Baltimore 1974;165.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE
CONSOUMATEUR**

Pr LONITEN^{MD}
(comprimés de minoxidil)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie du produit » publiée par suite de l'homologation de LONITEN pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de LONITEN. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

LONITEN est utilisé pour traiter l'hypertension artérielle grave et difficile à contrôler. On le prend avec d'autres médicaments.

Les effets de ce médicament :

Les comprimés LONITEN renferment du minoxidil, un médicament puissant qui abaisse la tension artérielle. Il agit en relâchant et en élargissant certains petits vaisseaux sanguins, afin que le sang puisse y circuler plus facilement.

Qui doit prendre LONITEN :

De nombreuses personnes souffrent d'hypertension artérielle, mais la plupart d'entre elles n'ont pas besoin de prendre LONITEN. Ce médicament ne doit être pris que si le médecin juge que :

1. l'hypertension est grave;
2. l'hypertension cause, ou risque de causer, des dommages aux principaux organes;
3. les autres médicaments ne donnent pas de résultats satisfaisants ou ont des effets secondaires très inconfortables.

LONITEN se prend uniquement sur prescription du médecin. Ne donnez jamais vos comprimés LONITEN, ni d'autres médicaments contre l'hypertension, à un parent ou à un ami.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas LONITEN :

- Si vous croyez être allergique au minoxidil (ingrédient actif) ou à l'un des ingrédients non médicinaux énumérés à la section « Les ingrédients non médicinaux ».
- Si l'hypertension artérielle dont vous souffrez est causée par des hormones produites par une tumeur localisée près des reins (phéochromocytome).
- Si vous souffrez d'une hypertension pulmonaire associée à un dysfonctionnement d'une valvule cardiaque (sténose mitrale).
- Si vous présentez une diminution importante de la fonction hépatique (foie).

L'ingrédient médicamenteux :

Minoxidil

Les ingrédients non médicinaux :

Dioxyde de silicium, amidon de maïs, lactose, stéarate de magnésium et cellulose microcristalline.

Les présentations :

Comprimés à 2,5 mg et à 10 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

L'emploi de LONITEN n'est pas recommandé chez les femmes enceintes ni chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de méthode contraceptive efficace. Une hypertrichose chez le nouveau-né a été rapportée à la suite d'une exposition au minoxidil durant la grossesse.

Des altérations temporaires de certains paramètres hématologiques peuvent survenir, y compris une baisse de l'hématocrite, de l'hémoglobine et du nombre d'érythrocytes (globules rouges). Il faut surveiller de près le poids et la formule sanguine complète du patient.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser LONITEN dans les cas suivants :

- Vous prenez d'autres produits vendus sur ordonnance ou en vente libre, particulièrement les médicaments contre l'hypertension, les diurétiques (aident à éliminer l'eau) et la guanéthidine.
- Vous avez ou avez déjà eu une maladie du cœur (y compris une crise cardiaque), un phéochromocytome ou une maladie des reins.
- Vous êtes enceinte, vous prévoyez le devenir ou vous allaitez.

Les comprimés LONITEN font en sorte que l'organisme retient l'eau et le sel au lieu de les évacuer. Une trop grande quantité d'eau et de sel dans votre corps peut causer un essoufflement, une respiration sifflante et de la fatigue, et empêcher LONITEN d'agir correctement. LONITEN fait aussi battre le cœur plus rapidement.

Afin d'éviter que de tels problèmes surviennent, votre médecin vous prescrira deux autres médicaments à prendre avec LONITEN : un diurétique, qui aidera votre organisme à éliminer l'excès d'eau, et un bêtabloquant ou un médicament de la même catégorie, qui empêchera votre cœur de battre trop vite.

Vous devriez vous peser tous les jours et noter votre poids de façon précise pendant que vous prenez LONITEN. Avisez votre médecin si vous constatez une prise de poids supérieure à 2 ou 3 livres (1 à 1,5 kg). Cela pourrait être dû à un excès de liquide dans votre organisme. Consultez votre médecin si vous croyez

avoir pris du poids (même si cela n'a peut-être rien à voir avec le médicament que vous prenez).

Après le début de votre traitement, vous constaterez peut-être une augmentation de la pousse des cheveux ou des poils (hypertrichose). Cet effet, qui s'observe habituellement au niveau du visage, s'atténue avec le temps et disparaît dans un délai de 1 à 6 mois après l'arrêt du traitement.

Votre médecin effectuera un suivi régulier de votre tension artérielle et de votre état de santé général. Vous devriez aussi faire vérifier votre cœur à l'occasion. Si on vous fait un électrocardiogramme (ECG), qui vise à évaluer l'activité électrique de votre cœur, ou des analyses sanguines, n'oubliez pas de dire à votre médecin que vous prenez LONITEN, car ce médicament peut modifier les résultats des examens.

Conduite automobile et utilisation de machines

Évitez de conduire et d'utiliser des machines avant de savoir comment vous réagissez au médicament.

Grossesse et allaitement

L'emploi de LONITEN n'est pas recommandé si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. Vous ne devez prendre LONITEN que si votre médecin vous le recommande. LONITEN passe dans le lait maternel et n'est pas recommandé durant l'allaitement, à moins que votre médecin estime que le traitement est nécessaire.

Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, vous devriez demander l'avis de votre médecin avant de prendre tout médicament.

qu'il y ait plus de liquide en circulation) et en accélérant le rythme du cœur.

C'est pourquoi le médecin doit généralement prescrire, en plus de LONITEN, un médicament qui élimine l'excès d'eau et de sel et un autre qui ralentit les battements du cœur.

La teneur (2,5 mg ou 10 mg) est indiquée sur chaque comprimé LONITEN. Portez une attention particulière à l'inscription figurant sur les comprimés pour être certain de prendre la bonne teneur. Le médecin peut vous prescrire un demi-comprimé au lieu d'un comprimé entier; comme les comprimés sont rainurés, il vous sera facile de les diviser en deux.

Il se peut que vous ayez à voir votre médecin souvent, au début de votre traitement par LONITEN, pour lui permettre de régler la dose. Prenez tous vos médicaments suivant les recommandations de votre médecin et ne sautez surtout pas de doses.

N'arrêtez pas de prendre les comprimés LONITEN, ou n'importe quel autre médicament contre l'hypertension artérielle, sans d'abord consulter votre médecin. Il est très important d'avertir tout autre médecin appelé à vous traiter ou à vous examiner que vous prenez LONITEN ou d'autres médicaments contre l'hypertension.

Posologie habituelle :

Prenez toujours vos comprimés exactement comme votre médecin vous l'a indiqué. Il vous prescrira la dose qui vous convient en tenant compte de votre réponse au traitement. Il se peut qu'il ajuste graduellement votre dose quotidienne afin que vous obteniez de meilleurs résultats.

Le tableau suivant présente la dose initiale habituelle pour les adultes, les enfants de plus de 12 ans et les enfants de 12 ans ou moins.

	Dose quotidienne habituelle
Adultes et enfants de plus de 12 ans	La dose initiale habituelle est de 2,5 mg, 2 fois par jour. Il se peut que votre médecin augmente la dose à 10, à 20, puis à 40 mg par jour, fractionnés en plusieurs prises, à intervalles d'au moins 3 jours.
Enfants de 12 ans ou moins La dose est déterminée en fonction du poids	La dose initiale habituelle est de 0,2 mg par kilogramme de poids corporel par jour, fractionnée en 2 prises. Il se peut que votre médecin augmente la dose par paliers de 0,1 à 0,2 mg/kg/jour, à intervalles d'au moins 3 jours.

Il doit s'écouler au moins 3 jours entre chaque ajustement de dose.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Vous devriez toujours informer votre médecin si vous prenez d'autres médicaments, y compris ceux achetés sans ordonnance. Si vous prenez d'autres médicaments pour abaisser votre tension artérielle, il est particulièrement important que vous l'indiquiez à votre médecin. Ces médicaments peuvent interagir avec LONITEN en causant une baisse trop importante de votre pression artérielle et/ou en provoquant une chute soudaine de pression lorsque vous vous levez. Si vous prenez de la guanéthidine, du probénécide, de l'acide valproïque ou de l'atazanavir, ne manquez pas de le dire à votre médecin. Vous devez être suivi durant votre traitement par LONITEN, dont la dose pourrait devoir être réglée.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Habituellement, le médecin prescrit deux autres médicaments en plus de LONITEN. Ces médicaments ont pour but d'abaisser la tension artérielle et d'empêcher certains des effets secondaires de LONITEN.

Souvent, lorsqu'un médicament comme LONITEN fait baisser la tension artérielle, l'organisme s'efforce de la faire revenir au niveau initial, donc à un niveau plus élevé, en retenant l'eau et le sel (pour

On pourrait aussi vous administrer LONITEN à l'hôpital afin d'abaisser rapidement votre tension artérielle. Dans un tel cas, le médicament est administré par un médecin ou une infirmière dans des conditions de surveillance étroite, à des doses croissantes de 5 mg toutes les 6 heures jusqu'au retour à la normale de votre tension artérielle.

Prenez les comprimés LONITEN avec de l'eau ou d'autres liquides, soit à l'heure des repas, soit entre les repas.

Suivez les instructions du médecin à la lettre et prenez chaque jour les quantités prescrites de chaque médicament. Ces médicaments ont pour but d'abaisser votre tension artérielle et de réduire les effets secondaires que vous pourriez autrement ressentir.

Surdose :

S'il vous arrive de prendre trop de comprimés, vous éprouverez peut-être des malaises. Avisez votre médecin immédiatement si cela vous arrive.

En cas de surdose, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'avez aucun symptôme.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose de LONITEN, attendez jusqu'à l'heure de la dose suivante et reprenez alors votre horaire habituel. Ne doublez pas la dose pour compenser la dose oubliée.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, LONITEN peut causer des effets secondaires. Les effets suivants sont survenus chez des patients atteints d'hypertension artérielle qui prenaient LONITEN :

changement de la couleur des cheveux, intolérance gastro-intestinale, hypersensibilité des seins, éruptions cutanées

Pousse des poils :

De 3 à 6 semaines après le début du traitement par LONITEN, quelque 8 patients sur 10 ont constaté que les poils sur certaines parties de leur corps étaient plus foncés ou plus longs. Des poils peuvent d'abord apparaître sur le front et les tempes, entre les sourcils, ou sur le haut des joues. Ils peuvent ensuite pousser sur le dos, les bras ou le crâne. Cette pilosité excessive peut passer inaperçue chez certains, mais elle est souvent gênante pour les femmes et les enfants; utilisez alors une crème dépilatoire ou un rasoir. Cet effet n'est pas permanent et disparaît de 1 à 6 mois après la cessation du traitement par LONITEN. N'arrêtez toutefois pas le traitement sans d'abord consulter votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Très fréquent	Augmentation du rythme cardiaque (battements de cœur rapides) de plus de 20 battements par minute, par rapport à votre pouls habituel (mesuré au repos), anomalies à l'électrocardiogramme (ECG)		√	
	Difficulté à respirer, surtout en position couchée		√	
Fréquent	Prise de poids Si vous prenez rapidement 5 livres ou plus (2 kg ou plus), ou si vous avez le visage boursoufflé, les mains, les chevilles ou la région abdominale enflées, cela peut vouloir dire que vous retenez de l'eau,		√	
	Essoufflement, difficulté à respirer, étourdissements, vertiges ou évanouissement		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Peu fréquent	Douleur à la poitrine, essoufflement, palpitations, vertiges, perte de conscience		√	
Rare	Symptômes semblables à ceux de la grippe (maux de tête et de gorge, inconfort, fièvre, douleurs aux articulations), éruptions cutanées, réactions cutanées graves (ampoules sur la peau, dans la bouche, près des yeux ou des organes génitaux)			√
	Inflammation et ampoules sur la peau			√
	Saignements ou apparition de bleus sans raison apparente		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquence indéterminée	Douleur, ou douleur plus intense, à la poitrine, dans le bras ou l'épaule, ou signe d'une grave indigestion (angine de poitrine), diminution de la fonction rénale donnant lieu à une hausse des taux de créatinine et d'urée dans le sang			√
	Enflure des chevilles, des pieds ou des doigts associée ou non à un gain de poids		√	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de LONITEN, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver à une température ambiante stable, entre 15 et 30 °C. Gardez ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

**DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES
SOUÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet

Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345

En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir

- par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
- par la poste au :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701D
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, à l'adresse : <http://www.pfizer.ca>.

ou en communiquant avec le promoteur, Pfizer Canada inc., au 1-800-463-6001.

Pfizer Canada inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 14 novembre 2013